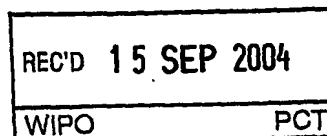


Br 2004/000151



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes


CÓPIA OFICIAL

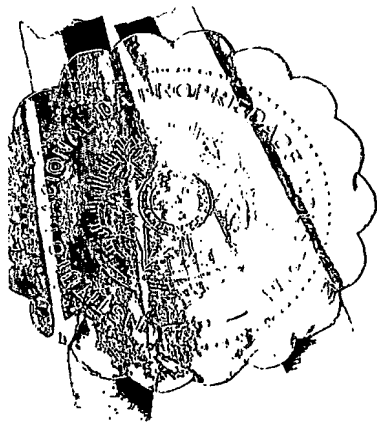
PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

O documento anexo é a cópia fiel de um
Pedido de Patente de invenção
Regularmente depositado no Instituto
Nacional da Propriedade Industrial, sob
Número PI 0303489-5 de 10/09/2003.

Rio de Janeiro, 31 de Agosto de 2004.


GLÓRIA REGINA COSTA
Chefe do NUCAD
Mat. 00449119.



DEPÓSITO Pedido de Patente ou de Certificado de Adição	(Uso exclusivo do INPI)	depósito / /
	 PI0303489-5 Espaço reservado para etiqueta (número e data de depósito)	

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. **Depositante (71):**
- 1.1 Nome: **CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA**
- 1.2 Qualificação: **INDÚSTRIA FARMACÊUTICA** 1.3 CGC/CPF: **44.734.671/0004-02**
- 1.4 Endereço completo: **Av. Paoletti, 363 - ITAPIRA - São Paulo/S.P. - CEP:13974-970**
- 1.5 Telefone: **(19)863-9500** FAX: **(19)863-9580**
() continua em folha anexa

2. **Natureza:**
- ☒ 2.1 Invenção ☐ 2.1.1. Certificado de Adição ☐ 2.2 Modelo de Utilidade
- Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada:

.....INVENÇÃO.....

3. **Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):**
**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER
E MÉTODO PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER. USO
DE AGENTE ESTABILIZANTE PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO
FLÚOR ÉTER"**

4. **Pedido de Divisão do pedido nº** _____ **() continua em folha anexa**
de ____/____/____.

5. **Prioridade Interna - O depositante reivindica a seguinte prioridade:**
Nº de depósito _____ Data de Depósito ____/____/____ (66)

6. **Prioridade - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):**

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

() continua em folha anexa

7. **Inventor (72):**

() Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)
(art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)

7.1 Nome: **DR. OGARI DE CASTRO PACHECO**

7.2 Qualificação: **Médico Industrial**

7.3 Endereço: **Rua D. Pedro I, n. 109, B. Nova Itapira – Itapira – São Paulo**

7.4 CEP: **13.970-000**

7.5 Telefone ()

(X) continua em folha anexa

8. **Declaração na forma do item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:**

() em anexo

9. **Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):**

(art. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo nº 127/97):

() em anexo

10. **Procurador (74):**

10.1 Nome e CPF/CGC: **LLC INFO CONNECTION LTDA. P. 0340**

C.G.C.: 86.915.246/0001-09

10.2 Endereço: **RUA HERMENGARDA, 60 SALA 403 – MÉIER - Rio de Janeiro - RJ**

10.3 CEP: **20.710-010**

10.4 Telefone **(21)899-2920 e 899-2002**

11. **Documentos anexados (assinale e indique também o número de folhas):**

(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

11.1 Guia de recolhimento	01 fls.	11.5 Relatório descritivo	29 fls.
11.2 Procuração	01 fls.	11.6 Reivindicações	07 fls.
11.3 Documentos de prioridade	Fls.	11.7 Desenhos	07 fls.
11.4 Doc. de contrato de Trabalho	Fls.	11.8 Resumo	01 fls.
11.9 Outros (especificar): Inventor (72) – folha anexa			01 fls.
11.10 Total de folhas anexadas:			47 fls.

12. **Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras**

Rio, 10 de setembro de 2003.

Local e Data


Assinatura e Carimbo
LLC - INFO CONNECTION LTDA

Agente de Propriedade Industrial - 00340

FOLHA ANEXA

INVENTORES (72) - Continuação dos Inventores:

⇒ **ELISA MANNOCHIO DE SOUZA RUSSO**

Bacharel em Química – CRQ 4ª. Região – 04134047

RG: 12692655-4 – CPF: 087.190.058-06

Endereço: Rua dos Ipês, 118 – Jardim Santa Marta – ITAPIRA – São Paulo – CEP:13.970-000

⇒ **VALTER FREIRE TORRES RUSSO**

Bacharel em Química – CRQ 4ª Região – 0413207

RG: 13600927 – CPF: 088.622.348-21

Endereço: Rua dos Ipês, 118 – Jardim Santa Marta – ITAPIRA – São Paulo.

CEP: 13970-000

⇒ **JOSÉ ANTONIO MARTINS**

Pós-doutoramento em Química – CRQ:004143515 – 4ª. Região

RG:16.808.197 - CPF:137.383.928-74

End.: Av. Ipiranga, 81 – Vila Bazani – Itapira – São Paulo – CEP:13970-000.

⇒ **MARIA ALICE BOCKELMANN**

Mestre na área de síntese orgânica – UNICAMP – 1995

RG: 5162034-0 - CPF:137.678.998-17

End.: Rua Julia Leite de Barros, 270 – Barão Geraldo – Campinas – S.P. – 13084-420.

⇒ **SIMONE SOARES ROSATTO**

Bacharel em Química – CRQ: 4ª. Região – n. 04134531

RG: 19768740 - CPF: 13747688-30

End.: Rua 24 de outubro, 558 – Itapira – São Paulo – CEP:13970-000

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER
E MÉTODO PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER.
USO DE AGENTE ESTABILIZANTE PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE
COMPOSTO FLÚOR ÉTER.

06

5 A presente invenção tem como objetivo a estabilização
de um composto flúor-éter contra a degradação proporcionada
por ácidos de Lewis. Os estabilizantes empregados são
selecionados dentre compostos farmacêuticos apropriados e
são utilizados no preparo de composições farmacêuticas
10 estabilizadas de um composto flúor-éter. São também
descritos método de inibir a degradação de um composto
flúor-éter e uso de agentes estabilizantes para inibir a
degradação de um composto flúor-éter.

A decomposição de compostos flúoro-éteres é um fenômeno
15 pouco comum, sendo normalmente decorrente da combinação com
substâncias que apresentam um perfil ou comportamento
reativo em relação a estes compostos.

Neste sentido é conhecida a degradação do composto
flúor-éter sevoflurano ocasionada por agentes absorventes de
20 CO₂ (dióxido de carbono) normalmente empregados nos
circuitos de vaporização deste produto. Estes absorventes de
CO₂ são bases relativamente fortes como o caso da "soda
lime" (composta de hidróxido de cálcio, hidróxido de sódio e
hidróxido de potássio) e do "baralime" (composto de
25 hidróxido de cálcio e hidróxido de bário), ambos absorventes
contendo umidade variando de 14% a 19% para proporcionar a
absorção efetiva e eficiente do CO₂. O mecanismo de
degradação se faz através da abstração de um próton ácido do
sevoflurano por estas bases com a formação de uma olefina
30 nomeada de Composto A (2-(fluorometoxi)-1,1,3,3,3-
pentafluoro-1-propeno), a qual é objeto de intenso debate
decorrente de sua possível nefrotoxicidade em humanos [Royal

College Of Anesthetics Newsletter - January 2000, Issue no. 50 pg. 287-289].

De forma a evitar este tipo de degradação usando os absorventes usuais de dióxido de carbono, recomenda-se o uso do sevoflurano em circuitos abertos e empregando um fluxo reduzido de vaporização. A preocupação relativa à degradação do sevoflurano com a possível formação do Composto A em quantidades significativas levou ao desenvolvimento de absorventes de CO₂ que pudessem evitar este tipo de degradação como é o caso do AMSORB® [J.M. Murray et al, "Amsorb - a new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems" - Anesthesiology 1999].

Além do mecanismo de degradação do sevoflurano em presença de absorventes de CO₂, um segundo mecanismo de degradação foi descoberto, sendo resultante da presença de ácidos de Lewis em contato com esta substância. Apesar deste mecanismo abranger teoricamente qualquer composto flúor-éter apresentando a conformação -C-O-C-F-, o sevoflurano demonstra ser particularmente susceptível a este tipo de degradação. Na Figura 1 é apresentado o mecanismo de degradação do sevoflurano (S) catalisado por ácidos de Lewis. Neste mecanismo proposto, a degradação do sevoflurano é desencadeada pela presença de um ácido de Lewis ligado à superfície do vidro (AL) com o qual se encontra em contato.

Quimicamente o vidro é constituído de silicatos contendo uma pequena quantidade de óxidos de alumínio entre outras substâncias. Ele é fabricado na forma de uma trama na qual normalmente não existe uma superfície ativada, ou seja, onde não existe a exposição de hidroxilas livres ligadas à sílica. Entretanto, a exposição destas hidroxilas pode se fazer através da ruptura desta trama, como por exemplo decorrente da presença de ranhuras ou desgastes na superfície do vidro, que podem ser provocadas em quaisquer

etapas de sua fabricação ou durante a própria assepsia deste material. Estas hidroxilas ligadas à sílica, se expostas, entram em contato com o sevoflurano desencadeando a sua degradação.

08

5 Este complexo mecanismo de degradação do sevoflurano demonstrado na figura 1 leva à formação de substâncias voláteis tóxicas, entre elas o ácido fluorídrico ou outro composto derivado de sua reação com o vidro, o SiF_4 (tetrafluoreto de silício) sendo ambas substâncias
10 extremamente corrosivas ao trato respiratório.

Ainda de acordo com o mecanismo demonstrado na figura 1, é possível abstrair a informação de que se trata de um mecanismo em cadeia, onde os produtos da degradação, especialmente o ácido fluorídrico, acabam degenerando a
15 integridade do vidro (V) através da reação demonstrada na figura 2, gerando mais ácidos de Lewis ligados à superfície (AL), os quais irão reagir com uma nova molécula do sevoflurano reiniciando o mecanismo de degradação.

Dentre os anestésicos inalatórios atualmente
20 disponíveis, o sevoflurano é o que apresenta o melhor índice de aceitação pelos profissionais médicos e seus pacientes. Desde o seu lançamento no Japão em 1990, este anestésico tem apresentado um uso crescente decorrente das suas qualidades, sobre os demais anestésicos inalatórios, com destaque para o
25 seu odor agradável e não pungente e pelo fato da indução e recuperação da anestesia serem mais rápidas e suaves tanto em adultos como em crianças.

Desde o seu lançamento, este produto é comercializado em embalagens de vidro, que são as embalagens de escolha
30 para os diversos anestésicos inalatórios existentes. Como a qualidade do vidro referente à presença de quantidades catalíticas de ácidos de Lewis ligados à superfície é praticamente impossível de ser controlada, é de fundamental

5 atuarem como ácidos de Lewis é muito extensa e abrangente.
De acordo com a teoria de Lewis, o ácido corresponde a uma
espécie com um orbital vazio capaz de aceitar um par de
elétrons para formar uma ligação covalente coordenada. Em
resumo, ácido é um receptor de par de elétrons e base um
10 doador de par de elétrons [John B. Russel - *Química Geral* -
1982 pg.395].

15 sevoflurano, mas também inúmeras outras embalagens,
recipientes ou materiais com os quais ele venha a ter
contato. Neste sentido é de fundamental importância o
desenvolvimento de uma composição estabilizada ou método
para a estabilização de sevoflurano, viabilizando o seu
20 armazenamento e manuseio em diversos tipos de materiais que
possam potencialmente ser classificados como ácidos de Lewis
ou estarem expostos à contaminação por estes materiais.

ocasionadas pelos ácidos de Lewis. É o caso por exemplo do depósito PCT/US98/1376 (WO 98/32430) que descreve o uso de inibidores de ácidos de Lewis para a estabilização do sevoflurano. Nesta patente é descrito o uso da água para evitar a degradação do sevoflurano, a qual é empregada numa concentração preferentemente variando de 150ppm a 1.400ppm, ou seja, de 0,0150% a 0,1400% em peso relativamente ao sevoflurano. Os estudos realizados empregam quantidades elevadas de ácidos de Lewis para demonstrar a inibição da

10

degradação do sevoflurano através do emprego deste inibidor, a água. Apesar de realmente evidenciar uma inibição da degradação do sevoflurano, este agente não demonstra ser eficiente, mesmo quando empregado nas quantidades recomendadas para a inibição da degradação do sevoflurano, pois leva a formação de HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol) substância que desencadeia a sua degradação com formação de acetal (metilenoglicol bis-hexafluoroisopropil éter) e ácido fluorídrico.

10 Outra referência que tem como objetivo evitar a degradação do sevoflurano é a patente US 6.074.668 a qual propõe um container (recipiente) para o armazenamento do sevoflurano. Este recipiente é confeccionado de um material diferente do vidro para evitar a sua degradação perante eventuais presenças de quantidades catalíticas de ácidos de Lewis as quais levariam a degradação do sevoflurano segundo o mecanismo proposto discutido acima. O material de confecção do container é o polietileno naftalato (PEN), o qual os autores sugerem ser mais adequado que o vidro por evitar a degradação do sevoflurano, bem como evitar a possibilidade de quebra do recipiente oriunda de possíveis acidentes nos centros cirúrgicos. O polietileno naftalato é um material com aparência plástica o qual apresenta a característica de ser consideravelmente não permeável a este anestésico podendo ser empregado como um substituto do vidro para o seu armazenamento, devido a dificultar a sua evaporação. A principal desvantagem do emprego deste tipo de material como embalagem recai sobre o seu elevado preço e sua atualmente inexistente reciclagem.

30 Diante das poucas referências existentes na literatura propondo uma solução para o problema da degradação do sevoflurano, faz-se necessário o desenvolvimento de uma forma de estabilizar este composto que seja suficientemente

eficiente em controlar a sua degradação quando em presença de substâncias classificadas como ácidos de Lewis.

Outras propostas sugerindo o uso de embalagens de outros materiais, como os materiais plásticos, apresentam alguns inconvenientes como, por exemplo, a sua permeabilidade às substâncias voláteis. Opções na área envolvem materiais plásticos ou poliméricos especiais como os descritos na patente US 6.074.688 os quais, além de serem muito caros, muitas vezes não podem ser reciclados gerando um resíduo poluente, ao contrário das embalagens elaboradas em vidro que são facilmente recicladas consistindo em uma alternativa ecologicamente apropriada. Outra desvantagem decorrente do uso destes materiais reside na possibilidade de migração de acetaldeído, substância gerada durante o processo de extrusão da embalagem devido ao aquecimento do material e também decorrente de alguns mecanismos de degradação de embalagens contendo polímeros de polietileno.

O potencial risco de contaminação com acetaldeído do sevoflurano em embalagens de polietileno naftalato (PEN) é descrito na monografia do produto SevoFlo® da EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products).

Além de todos estes inconvenientes, estes materiais ainda podem ser classificados como ácidos de Lewis ou podem ser contaminados durante qualquer etapa de fabricação ou manipulação por ácidos de Lewis, que potencialmente irão desencadear o mecanismo de degradação do sevoflurano quando entrarem em contato com ele.

A proposta descrita no documento WO 98/32430 propondo a água para a estabilização do sevoflurano demonstra não ser capaz de garantir a estabilização adequada deste composto, onde pode ser observada a formação de HFIP (1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol), uma evidência convincente de que o mecanismo não é inibido no sentido de garantir a não

12

formação de outro subproduto que acompanha esta degradação, ou seja, o ácido fluorídrico. Além desta evidência que se encontra embasada no próprio documento, é conhecida a degradação do sevoflurano decorrente de sua hidrólise com água, a qual foi evidenciada por Wallin et al. [R.F.Wallin, B.M. Regan, M.D. Napoli, I.J.Stern *Anesthesia and Analgesia* 1975, 54(6), 758], onde é descrito que em água o sevoflurano sofre uma lenta mas mensurável hidrólise. A formação de HFIP e a informação referente à hidrólise do sevoflurano sugerem que a água pode também estar envolvida no mecanismo de degradação do sevoflurano, o que a torna uma substância não propriamente adequada a uma segura estabilização deste agente anestésico.

A presente invenção descreve uma composição anestésica estável compreendendo sevoflurano e uma quantidade efetiva de um agente estabilizante selecionado do grupo constituído por poliálcoois e álcoois cíclicos saturados. Dentre os poliálcoois adequados ao emprego como estabilizantes na presente invenção se destacam o propileno glicol, o polietileno glicol, o hexilenoglicol e o 1,3-butilenoglicol. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente invenção destaca-se o mentol.

O composto sevoflurano (CAS 28523-86-6) consiste na substância identificada pelo nome químico fluorometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter, de peso molecular 200,06, fórmula molecular $C_4H_3F_7O$ e cuja fórmula estrutural pode ser observada na Figura 1 identificada pela letra S.

O propileno glicol corresponde ao composto cujo nome químico é 1,2-propanodiol (CAS 57-55-6).

O polietileno glicol (CAS 25322-68-3) corresponde a um polímero de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$, onde n é igual ou maior que 4. Em geral, cada polietileno glicol é seguido por um número que corresponde ao seu peso molecular médio.

O hexilenoglicol corresponde ao composto cujo nome químico é 2-metil-2,4-pentanodiol (CAS 107-41-5).

O 1,3-butilenoglicol corresponde ao composto cujo nome químico é 1,3-butanodiol (CAS 107-88-0).

5 O mentol corresponde ao composto de nome químico (1 alfa, 2 beta, 5 alfa)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexanol (CAS 89-78-1).

10 A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada através da adição de uma quantidade efetiva do agente estabilizante ao sevoflurano ou a adição do sevoflurano ao agente estabilizante para prevenir a
15 degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis, ou pode ser preparada através de imersão, enxágüe, nebulização, aspersão ou vaporização do recipiente com o agente estabilizante e posterior envase do sevoflurano.

A presente invenção também descreve um método de inibir a degradação do sevoflurano que consiste em adicionar ou colocar em contato uma quantidade efetiva de um agente estabilizante ao sevoflurano de forma a prevenir sua
20 degradação. Entre os estabilizantes adequados a serem empregados no método de estabilização destacam-se os poliálcoois e os álcoois cíclicos. Dentre os poliálcoois adequados a serem empregados no método de estabilização do sevoflurano, se destacam o propileno glicol, o polietileno
25 glicol, o hexilenoglicol e o 1,3-butilenoglicol. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente invenção destaca-se o mentol.

De acordo com a presente invenção, o sevoflurano pode ser estabilizado através do uso de substâncias como
30 poliálcoois selecionados do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, 1,3-butilenoglicol e o hexilenoglicol e os álcoois cíclicos saturados, dentre eles

o mentol. Estas substâncias inibem completamente a ação de ácidos de Lewis em iniciar o mecanismo de degradação do sevoflurano, sendo extremamente eficientes em proteger o sevoflurano da possível degradação provocada por substâncias classificadas como ácidos de Lewis.

A presente invenção descreve uma composição anestésica compreendendo sevoflurano que não degrada na presença de ácidos de Lewis devido à presença de substâncias estabilizantes como os poliálcoois e os álcoois cíclicos saturados. Descreve também métodos de preparo da composição anestésica de sevoflurano estabilizada.

De acordo com o mecanismo de degradação proposto na figura 1, o sevoflurano é susceptível à degradação resultante da reação com ácidos de Lewis.

A composição farmacêutica da presente invenção compreende o sevoflurano presente em quaisquer quantidades em peso em relação ao agente estabilizante. Para o uso como anestésico inalatório, preferentemente a composição farmacêutica da presente invenção compreende o sevoflurano numa concentração variando de 95% a 99,999% em peso da composição final. O agente estabilizante empregado na composição farmacêutica da presente invenção é uma substância capaz de inibir ou prevenir a degradação do sevoflurano em presença de ácidos de Lewis. Este agente estabilizante é selecionado do grupo constituído pelos poliálcoois e álcoois cíclicos saturados. Dentre os poliálcoois adequados ao emprego como estabilizantes na presente invenção se destacam o propileno glicol, o polietileno glicol, o hexilenoglicol e o 1,3-butilenoglicol. Dentre os álcoois cíclicos saturados adequados ao emprego na presente invenção destaca-se o mentol.

O agente estabilizante empregado na estabilização do sevoflurano frente à degradação por ácidos de Lewis é

4

30

peso até o seu nível de saturação no sevoflurano, sendo preferentemente empregado em quantidades variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao peso do sevoflurano. 16

Os agentes estabilizantes empregados na presente invenção demonstram ser altamente eficientes em inibir a 5 degradação do sevoflurano em quaisquer quantidades empregadas. Para o uso em anestesia inalatória é particularmente importante que o agente anestésico se encontre o mais puro o possível, pois a presença de 10 substâncias diferentes do agente anestésico em quantidades elevadas pode proporcionar uma ação indesejada no maquinário empregado para a vaporização e administração do agente anestésico, como o depósito de resíduos no circuito ou mesmo a necessidade de calibração especial do equipamento para a 15 condição de vaporização do novo produto.

Assim, numa variante ainda mais preferencial da presente invenção a quantidade empregada do agente estabilizante para proporcionar proteção contra a degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis situa-se numa faixa 20 variando de 10ppm a 2.000ppm (0,001% a 0,200% em peso do agente estabilizante em relação ao sevoflurano).

Um importante fator a ser ressaltado é referente ao comportamento da substância estabilizante em relação à sua concentração. Os agentes estabilizantes atuam eliminando ou 25 "inativando" a substância nociva à estabilidade do agente estabilizado que, no caso da presente invenção, corresponde ao sevoflurano. Neste sentido os agentes estabilizantes da presente invenção e em geral, se combinam ou reagem "inativando" a substância degradante, nestes casos formando 30 ligações covalentes ou mesmo ligações não covalentes intermoleculares. A eficiência do estabilizante é diretamente relacionada à afinidade que ele possui em relação ao degradante, afinidade esta que deve superar em

17
5 muitas vezes a afinidade que a substância a ser estabilizada apresenta por este mesmo degradante. Dependendo do tipo de inativação proporcionado pelo agente estabilizante e da concentração existente do degradante no meio, sua concentração no produto final pode decrescer durante o período de armazenamento do produto final.

De acordo com o método de inibição da degradação do sevoflurano na composição da presente invenção, esta composição pode ser preparada empregando diversas técnicas.
10 Numa variante do preparo, o agente estabilizante é colocado em contato com o container ou recipiente como por exemplo um frasco de vidro, plástico, aço, ou outro material através de uma rinsagem ou enxágue do mesmo com o estabilizante. Dependendo da característica física do estabilizante o mesmo
15 poderá ainda ser nebulizado, vaporizado ou asperso sobre a superfície interna do frasco ou recipiente para o armazenamento do sevoflurano, formando um filme sobre esta superfície.

20 Numa segunda variante de preparo de composição estabilizada de sevoflurano, o agente estabilizante é adicionado ao recipiente de armazenamento da composição antes de seu preenchimento com o sevoflurano. Alternativamente, o agente estabilizante pode ser adicionado
25 ao sevoflurano no recipiente no qual ele se encontra armazenado.

De forma geral o agente estabilizante pode ser adicionado ao sevoflurano em qualquer etapa de sua manufatura como, por exemplo, nas embalagens industriais de armazenamento e transporte deste produto em grandes
30 quantidades, no reservatório do maquinário empregado para o envase do produto farmacêutico acabado, nos frascos terminais de envase da composição farmacêutica final, enfim, em qualquer etapa apropriada da manipulação do sevoflurano.

Para evitar a exposição prévia do sevoflurano não estabilizado à superfícies que possam apresentar ácidos de Lewis, estas superfícies podem ser tratadas com o agente estabilizante por métodos diversos apropriados de forma a
5 eliminar ou inativar os ácidos de Lewis eventualmente nelas presentes, evitando desta maneira a presença deletéria dos ácidos de Lewis no sevoflurano. 18

É importante salientar novamente que a classificação de substâncias com propriedades para atuarem como ácidos de Lewis é bastante extensa, definindo toda e qualquer
10 substância capaz de receber um par de elétrons. Esta definição abrange uma infinidade de compostos que potencialmente podem se comportar como ácidos de Lewis, com diferentes "forças" ou potenciais de reação em relação ao
15 sevoflurano. Dependendo da "força" do ácido de Lewis a degradação pode ser mais rápida ou mais lenta, sendo que em todos os casos acabará ocorrendo em uma determinada velocidade, levando a formação de impurezas nocivas à saúde.

A maioria dos materiais de embalagem consiste de
20 materiais ou de misturas de materiais que podem se comportar como ácidos de Lewis. Quando não consistem destas substâncias, eles podem em algum estágio de sua manipulação entrar em contato com materiais classificados como ácidos de Lewis. Como a degradação do sevoflurano trata-se de um
25 mecanismo em cadeia iniciado apenas pela presença de uma quantidade catalítica de uma substância classificada como ácido de Lewis, potencialmente sua exposição a agentes deste tipo pode ser extremamente prejudicial à sua estabilidade. Neste sentido a presente invenção oferece uma solução para
30 evitar a degradação do sevoflurano proporcionada por qualquer substância que possa ser classificada como ácido de Lewis, sendo seu emprego adequado em qualquer tipo de embalagem na qual o sevoflurano venha a ser armazenado.

Como a presença de quantidades catalíticas de ácidos de Lewis pode ser prejudicial ao sevoflurano, uma medida de extrema segurança é somente empregá-lo contendo o agente estabilizante. Desta forma a presente invenção é, numa outra
5 realização, empregada para estabilizar o sevoflurano diante da atuação de ácidos de Lewis provenientes de quaisquer meios, sendo adequada a estabilizar o sevoflurano que se encontre em embalagens não somente de vidro, mas de materiais plásticos, aços, resinas, polímeros diversos,
10 enfim, qualquer material que potencialmente seja classificado como um ácido de Lewis ou que possa eventualmente ter tido contato com substâncias assim classificadas durante o processamento, armazenamento, transporte, assepsia, manuseio, etc.

15 A presente invenção demonstra que substâncias como os poliálcoois e os álcoois cíclicos saturados possuem propriedades importantes atuando de forma a inibir a degradação do sevoflurano em presença de ácidos de Lewis. O uso destas substâncias para promover a estabilização ou
20 evitar a degradação de compostos fluoro-éteres, como o caso do sevoflurano, nunca foi descrito na literatura sendo pela primeira vez descrito e demonstrado na presente invenção.

O desenvolvimento alcançado com a presente invenção introduz uma nova classe de substâncias que apresentam
25 propriedades estabilizantes em compostos como o sevoflurano e outros compostos fluoro-éteres similares, que são passíveis de sofrerem a mesma ação deletéria quando em contato com ácidos de Lewis.

30 É importante salientar que os resultados apresentados na parte experimental deste documento demonstram a habilidade dos compostos apresentados na presente invenção em inibir a degradação do sevoflurano, sendo a inibição por eles proporcionada mais adequada do que a demonstrada pela

g

C

30

estendendo para soluções diversas nas quais o sevoflurano ou o composto flúoro-éter possam ser manufaturados ou acondicionados.

A seguir será encontrada uma breve descrição das
5 figuras contidas neste documento:

Figura 1: Esquema de degradação do sevoflurano (S) em presença de ácidos de Lewis ligados à superfície (AL), com a formação dos derivados 1, 2, 3 e Acetal;

Figura 2: Esquema da reação do ácido fluorídrico (HF) com a
10 superfície íntegra do vidro (V), gerando mais ácidos de Lewis ligados à superfície (AL);

Figura 3: Cromatograma do sevoflurano seco (umidade = 20ppm) após aquecimento a 60°C por 22 horas na ausência de alumina;

Figura 4: Cromatograma do sevoflurano seco (umidade = 20ppm)
15 após aquecimento a 60°C por 22 horas na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano;

Figura 5: Esquema de degradação do sevoflurano em presença de alumina como ácido de Lewis;

Figura 6: Efeito da água na estabilização do sevoflurano
20 frente à degradação por um ácido de Lewis (1mg de alumina por mililitro de sevoflurano), obtido após o aquecimento das amostras a 60°C por 72 horas;

Figura 7: Cromatograma do sevoflurano seco contendo 50ppm de propileno glicol após aquecimento a 60°C por 22 horas na
25 presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano;

Figura 8: Efeito do propileno glicol na estabilização do sevoflurano frente a degradação por um ácido de Lewis (1mg de alumina por mililitro de sevoflurano), obtido após aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas;

Figura 9: Efeito do propileno glicol na estabilização da
30 impureza HFIP frente à degradação por um ácido de Lewis

(1mg de alumina por mililitro de sevoflurano), obtido após o aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas;

Figura 10: Efeito do mentol na estabilização da impureza HFIP frente à degradação por um ácido de Lewis (1mg de alumina por mililitro de sevoflurano), obtido após o aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas;

Figura 11: Comparação do valor da impureza total média do sevoflurano seco (cerca de 20 ppm de água) contendo 50 ppm de propileno glicol ou 50 ppm de PEG 400, na ausência e na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano, após aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas.

Figura 12: Comparação dos produtos de degradação do sevoflurano contendo 50 ppm de água, propileno glicol, PEG 400, ou mentol, após aquecimento das amostras a 60°C por 22 horas na presença de 1mg de alumina por mililitro de sevoflurano, em relação ao "zero" que corresponde ao resultado obtido para a amostra de sevoflurano contendo 50 ppm de água após aquecimento a 60°C por 22 horas na ausência de alumina.

A presente invenção será mais detalhadamente descrita na forma de exemplos ilustrativos, porém não exaustivos das diversas aplicações e possibilidades que compreendem ou derivam da presente invenção. Apesar da composição e do método se encontrarem descritos em relação às suas variantes preferenciais nos exemplos ilustrados a seguir, será evidente aos técnicos peritos no assunto que várias modificações podem ser efetuadas sem se desviar do espírito e do escopo da presente invenção neste documento descrita.

EXEMPLOS

Nos exemplos descritos a seguir todas as análises por cromatografia gasosa foram realizadas pela adição de 2 µL de tolueno (padrão interno) em 10 mL da amostra de sevoflurano

em estudo. As análises foram realizadas em duplicatas e para cada cromatograma obtido foi calculada a razão área da impureza/área do tolueno. Os valores descriminados nas tabelas representam a média da razão obtida nos diferentes cromatogramas.

EXEMPLO 1. Degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis

Este experimento introdutório teve como objetivo selecionar as condições estressantes a serem empregadas nos experimentos subseqüentes empregando diferentes substâncias estabilizantes.

A degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis pode ser observada, por exemplo, quando uma amostra de sevoflurano seco é colocada em contanto com um ácido de Lewis, e submetida a aquecimento a 60 °C por 22 horas. O ácido de Lewis pode ser a alumina ativada (Al_2O_3).

O sevoflurano usado nos ensaios foi previamente seco com peneira molecular atingindo o teor de umidade de 20 ppm. Em dois frascos de vidro do tipo III com capacidade para 100 mL, foram transferidos 20 mL de sevoflurano seco e em um dos frascos foi adicionado 20 mg de alumina, perfazendo um total de 1,0 mg de Al_2O_3 por mL de sevoflurano. Ambos os frascos foram imediatamente fechados com batoque e tampa metálica e aquecidos em estufa a 60 °C por 22 horas. Após este período, as amostras foram analisadas, em duplicadas, por cromatografia gasosa usando o método da adição de padrão interno (tolueno). A Figura 3 mostra o cromatograma da amostra de sevoflurano seco aquecida sem alumina, condição na qual não é observada degradação. Os produtos de degradação do sevoflurano por ácido de Lewis que foram monitorados por cromatografia gasosa são: HFIP, Acetal, 2, 5, 7 e 8 presentes em quantidades elevadas na amostra de

sevoflurano contendo alumina após o aquecimento, como apresentado na Figura 4.

A Figura 5 apresenta o esquema de degradação do sevoflurano sob ação da alumina como ácido de Lewis com as impurezas observadas e monitoradas.

Como a quantidade de alumina ativada usada foi suficiente para acarretar uma degradação significativa do sevoflurano, optou-se por utilizar essa quantidade nos estudos para a seleção de agentes estabilizantes do sevoflurano.

EXEMPLO 2. Influência da água na estabilidade do sevoflurano.

Neste exemplo foi estudada a influência da água na estabilidade do sevoflurano. Segundo o depósito WO 98/32430, um conteúdo de água de 150ppm a 1400ppm presente no sevoflurano garante sua estabilização frente a ação de ácidos de Lewis em promover sua degradação.

O experimento foi conduzido empregando sevoflurano seco com peneira molecular para alcançar um teor inicial de 20ppm de umidade. A determinação da extensão da proteção ou degradação do sevoflurano sob ação de ácidos de Lewis em presença de água foi avaliada a partir de amostras de sevoflurano contendo diferentes quantidades de água, tratadas ou não com alumina na proporção de 1mg/mL de sevoflurano. As amostras preparadas foram colocadas em frascos de vidro tipo III e os frascos fechados com batoque e tampa metálica.

As amostras preparadas foram submetidas a duas condições de estresse através de aquecimento em estufa a 60°C uma envolvendo um ciclo de 22 horas e outra de 72 horas.

Os resultados obtidos na análise cromatográfica das amostras se encontram relacionados na Tabela 1 abaixo:

TABELA 1

Condição do estudo	Água / ppm	Impureza total ¹		HFIP ²	
		0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃	0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃
60 °C por 22 horas	0	0,2373	33,1675	0,0018	0,6613
	260	0,3574	1,6294	0,0039	0,5925
	600	0,3089	0,3315	0,0014	0,0189
	1000	0,3221	0,3598	0,0035	0,0199
60 °C por 72 horas	0	0,4281	41,110	0	1,2334
	100	0,3901	50,1053	0	1,2075
	260	0,4063	30,5679	0	1,7817

¹ Somatório da razão área de cada impureza/área do tolueno; ² média da razão área do HFIP/área do tolueno.

De acordo com os resultados tabelados, na presença de água e alumina os valores da impureza total do sevoflurano e HFIP variam consideravelmente em função do estudo. Apesar dos resultados indicarem um efeito inibidor da degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis a partir somente de 600ppm de água, eles indicam também que os valores obtidos de HFIP continuam relativamente elevados.

A Figura 6 mostra a evolução dos principais produtos de degradação do sevoflurano na condição de maior estresse. De acordo com o resultado encontrado, pode ser observada uma maior degradação do sevoflurano contendo 100ppm de água quando comparada à amostra original contendo 20ppm de água, evidência que indica que a água pode ser realmente crucial para a ocorrência da degradação do sevoflurano, participando de alguma forma do mecanismo de degradação desta substância em presença de ácidos de Lewis, e não somente como estabilizante conforme o preconizado no documento WO 98/32430.

É de se prever que a decomposição do sevoflurano seja inibida por concentrações maiores de água, como geralmente ocorre para muitas reações orgânicas. Entretanto, segundo Wallin et al. [R. F. Wallin, B. M. Regan, M. D. Napoli, I.

[Signature]

(

—

30

horas. Após este período, as amostras foram analisadas, em duplicadas, por cromatografia gasosa usando o método da adição de padrão interno (tolueno). Um experimento foi conduzido em paralelo empregando o sevoflurano teste contendo a quantidade determinada do agente estabilizante (0, 50, 200, 600, 1000 e 1400ppm) na ausência de alumina.

A Tabela 2 resume os experimentos realizados com os agentes propileno glicol e mentol testados para a estabilização do sevoflurano frente à degradação por ácido de Lewis e os resultados de impureza total e da impureza HFIP obtidos na ausência e na presença de alumina após aquecimento das amostras a 60 °C por 22 horas. A impureza total e o HFIP são a somatória das razões área de cada impureza/área do padrão interno (tolueno) obtidas nos cromatogramas.

TABELA 2

Estabilizante	Concentração de estabilizante / ppm	Impureza total ¹		HFIP ²	
		0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃	0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃
PROPILENO GLICOL	0	0,3304	31,65325	0,04910	0,6680
	50	0,3293	0,3925	0	0,05996
	200	0,3546	0,2823	0,04474	0,04072
	600	0,2925	0,3158	0,04694	0,04603
	1000	0,3800	0,3189	0,04038	0,04353
	1400	0,3061	0,3235	0,04159	0,04236
MENTOL	0	0,3083	37,5478	0,04080	0,8914
	50	0,3174	1,0412	0,04541	0,6402
	200	0,2918	1,0773	0,04228	0,5880
	600	0,3319	1,0001	0,04445	0,4426
	1000	0,3627	0,9486	0,04669	0,3787
	1400	0,3644	1,0156	0,04325	0,3329

¹ somatório da razão área de cada impureza/área do tolueno; ² média da razão área do HFIP/área do tolueno.

Os resultados da Tabela 2 mostram que na ausência de alumina, os valores de impureza total média das amostras de sevoflurano contendo diferentes concentrações dos agentes estabilizantes permanecem muito próximos aos valores obtidos na ausência de estabilizante. Na presença de alumina, o alto valor da impureza total média observado para o sevoflurano

20

10

15

20

25

30

2

2

5
10
D

15

20

25

30

Lewis e principalmente inibe a formação de HFIP que é um dos primeiros produtos da degradação do sevoflurano.

EXEMPLO 4. Comparação do efeito de diferentes estabilizantes

Neste experimento é efetuada a comparação do efeito estabilizante proporcionado pela água, propileno glicol e polietileno glicol, todos empregados numa concentração de 50 ppm no sevoflurano.

A Tabela 3 apresenta os valores da impureza total e impureza individual HFIP do sevoflurano contendo 50 ppm dos agentes estabilizantes água, propileno glicol e polietileno glicol, na ausência e na presença de alumina, obtidos após aquecimento das amostras a 60 °C por 22 horas.

TABELA 3

Estabilizante (ppm)	Impureza total ¹		HFIP ²	
	0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃	0 mg de Al ₂ O ₃	20 mg de Al ₂ O ₃
Água 50	0,33504	12,09169	0,00206	0,82027
Propileno glicol 50	0,32365	0,39628	0,00338	0,02051
PEG 400 50	0,34048	0,36273	0,00122	0,01717

¹ Somatório da razão área de cada impureza/área do tolueno; ² média da razão área do HFIP/área do tolueno

A Figura 11 mostra um gráfico de barras comparando o efeito dos diferentes estabilizantes no valor da impureza total a partir dos dados da Tabela 3. Pode ser observado que os poliálcoois, exemplificados pelo propileno glicol e PEG 400, inibem completamente a degradação do sevoflurano catalisada por ácidos de Lewis. O PEG 400 da mesma forma que o propileno glicol inibe a formação de HFIP, diferentemente da água que mesmo quando presente em concentração de 260 ppm não foi capaz de inibir a formação do HFIP.

A Figura 12 mostra um gráfico de barras mostrando a evolução dos principais produtos de degradação do sevoflurano com base nos dados do mentol (Tabela 2) e dos

3

15

20

25

30

TABELA 4

Teste	Especificação ¹	Sevoflurano seco ²	Sevoflurano contendo estabilizante	
			Água (260 ppm)	PG ³ (260 ppm)
Pureza	Min. 99,97 (%)	99,9798	99,8944	99,9774
Composto A	Max. 25 (µg/g)	11,2	11,8	11,3
Impureza individual	Máx. 100 (µg/g)	63,7	403	61,7
Impureza total	Max. 300 (µg/g)	201,8	1056,1	226,3

¹ Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 nº3; ² Resultados da análise inicial do sevoflurano seco usado na preparação das amostras de sevoflurano contendo estabilizante; ³ PG = propileno glicol

5 A degradação observada para a amostra de sevoflurano contendo 260 ppm de água na presença de alumina é elevada, levando a amostra a não mais cumprir com as especificações recomendadas no Fórum da Farmacopéia USP no referente as análises de pureza cromatográfica e doseamento.

10 Outro fato importante observado neste experimento é referente ao teor de fluoreto das amostras submetidas ao estresse. A **tabela 5** relaciona os valores de fluoreto do sevoflurano empregado para o preparo das amostras e os valores encontrados para as amostras submetidas à condição

15 descrita de estresse:

TABELA 5

Teste	Especificação ¹	Sevoflurano seco ²	Sevoflurano com estabilizante	
			Água (260ppm)	PG ³ (260ppm)
Límite de fluoreto	Máx. 2µg/mL	0,050µg/mL	16,950µg/mL	0,051µg/mL

¹ Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 nº3; ² Resultados da análise inicial do sevoflurano seco usado na preparação das amostras de sevoflurano contendo estabilizante; ³ PG = propileno glicol

20 De acordo com a **tabela 5**, a análise efetuada para a determinação do teor de fluoretos apresentou um resultado extremamente elevado para a amostra empregando a água como estabilizante. Comparada à amostra original, o valor obtido para o sevoflurano contendo 260 ppm de água após o estresse

25 é 339 vezes maior que o valor obtido antes do tratamento,

3.

5 Já o sevoflurano contendo 260 ppm de propileno glicol não degrada na presença de alumina e cumpre com todas as especificações recomendadas pelo Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 nº 3, inclusive não apresentando variação no teor de fluoretos em comparação com a amostra original.

empregando poliálcoois

Neste experimento será estudado o poder estabilizante de um poliálcool na inibição da degradação do sevoflurano úmido. No exemplo 5 verificamos a acentuada degradação do sevoflurano contendo água como agente de estabilização. A proposta deste experimento é o estudo da estabilização do sevoflurano úmido empregando um poliálcool, como por exemplo propileno glicol, para inibir a degradação do sevoflurano por ácidos de Lewis.

20 Como ácido de Lewis foi empregado a alumina numa
proporção de 1mg/mL de sevoflurano. As amostras de
sevoflurano foram preparadas de forma a apresentar 260ppm de
água ou uma mistura de 260ppm de água e 260ppm de propileno
glicol, em frascos de vidro tipo III, fechados com batoque e
25 tampa metálica e submetidas ao estresse por temperatura de
60°C por 22 horas.

O intuito deste estudo é verificar o poder estabilizante do polialcool diante da degradação observada em amostras úmidas de sevoflurano.

30 Os resultados encontrados de pureza cromatográfica e teor de fluoreto para as amostras são apresentados na **tabela 6:**

TABELA 6

Teste	Especificação ¹	Sevoflurano seco ²	Sevoflurano contendo estabilizante	
			Água 260 ppm	PG ³ + Água (260:260)ppm
Pureza	Min. 99,97(%)	99,9907	99,8899	99,9874
Impureza individual	Máx. 100 (µg/g)	42,1	422,8	44,1
Impureza total	Máx. 300 (µg/g)	93,0	1101,3	125,6
Límite de Fluoreto	Máx. 2 µg/ml	0,072	15,340	0,153

¹ Fórum da Farmacopéia USP Vol. 27 n°3; ² Resultados da análise inicial do sevoflurano seco usado na preparação das amostras de sevoflurano contendo estabilizante; ³ PG = propileno glicol

De acordo com o experimento anterior, foi possível verificar que a proteção proporcionada pela água frente a degradação por ácidos de Lewis não é adequada na quantidade empregada de 260ppm.

Este experimento, além de comprovar a observação anterior, demonstra a eficiência do propileno glicol em proporcionar uma proteção efetiva contra a degradação proporcionada por ácidos de Lewis ao sevoflurano não-somente anidro (20ppm), mas também ao sevoflurano úmido, demonstrando que a água não interfere no poder estabilizante proporcionado por ele ao sevoflurano.

REIVINDICAÇÕES

1. **COMPOSIÇÃO ANESTÉSICA**, caracterizada por compreender uma quantidade de sevoflurano e uma quantidade efetiva de um agente estabilizante selecionado do grupo constituído por poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados, estando o agente estabilizante presente em quantidade adequada a evitar a degradação do sevoflurano.
2. **Composição anestésica** de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo agente estabilizante ser um poliálcool selecionado do grupo constituído pelo propileno glicol, polietileno glicol; hexilenoglicol ou 1,3-butilenoglicol;
3. **Composição anestésica** de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo agente estabilizante ser o propileno glicol;
4. **Composição anestésica** de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;
5. **Composição anestésica** de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.
6. **Composição anestésica** de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$ onde n é igual ou maior que 4;
7. **Composição anestésica** de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo agente estabilizante ser preferentemente o polietileno glicol 400;

- 36

15. **Método** de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo agente estabilizante ser o propileno glicol;
16. **Método** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;
17. **Método** de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.
18. **Método** de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$ onde n é igual ou maior que 4;
19. **Método** de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo agente estabilizante ser preferentemente o polietileno glicol 400;
20. **Método** de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;
21. **Método** de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.
22. **Método** de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo álcool cíclico saturado ser o mentol;
23. **Método** de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo mentol ser empregado numa

concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso da composição final;

24. **Método** de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso da composição final.

25. **USO DE AGENTE ESTABILIZANTE** selecionado do grupo constituído por poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados para a estabilização do sevoflurano anidro.

26. **Uso** de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo agente estabilizante ser um poliálcool selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol ou 1,3-butilenoglicol;

27. **Uso** de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo agente estabilizante ser o propileno glicol;

28. **Uso** de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;

29. **Uso** de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano...

30. **Uso** de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$ onde n é igual ou maior que 4;

31. **Uso** de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo agente estabilizante ser preferentemente o polietileno glicol 400;

32. **Uso** de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;

39

33. **Uso** de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo propileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.

34. **Uso** de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo álcool cíclico saturado ser o mentol;

35. **Uso** de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;

36. **Uso** de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.

37. **USO DE AGENTE ESTABILIZANTE** selecionado do grupo constituído por poliálcoois ou álcoois cíclicos saturados para a estabilização do sevoflurano apresentando teores de água variando de 20ppm até o seu nível de saturação em torno de 1400ppm (0,14%).

38. **Uso** de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo agente estabilizante ser um poliálcool selecionado do grupo constituído por propileno glicol, polietileno glicol, hexilenoglicol ou 1,3-butilenoglicol;

39. **Uso** de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo agente estabilizante ser o propileno glicol;

40. **Uso** de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa

concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;

- 40
- 5
41. **Uso** de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo propileno glicol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.
- 10
42. **Uso** de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo agente estabilizante ser o polietileno glicol de fórmula geral $H(OCH_2CH_2)_nOH$ onde n é igual ou maior que 4;
- 15
43. **Uso** de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo agente estabilizante ser preferentemente o polietileno glicol 400;
- 20
44. **Uso** de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo polietileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;
- 25
45. **Uso** de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo propileno glicol 400 ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.
- 30
46. **Uso** de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo álcool cíclico saturado ser o mentol;
47. **Uso** de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando de 0,001% a 5,0% em peso em relação ao sevoflurano;
48. **Uso** de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo mentol ser empregado numa concentração variando preferentemente de 0,001% a 0,200% em peso em relação ao sevoflurano.

49. USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE SEVOFLURANO de acordo com a reivindicação 1 em anestesia humana e veterinária.

48

FIGURA 1

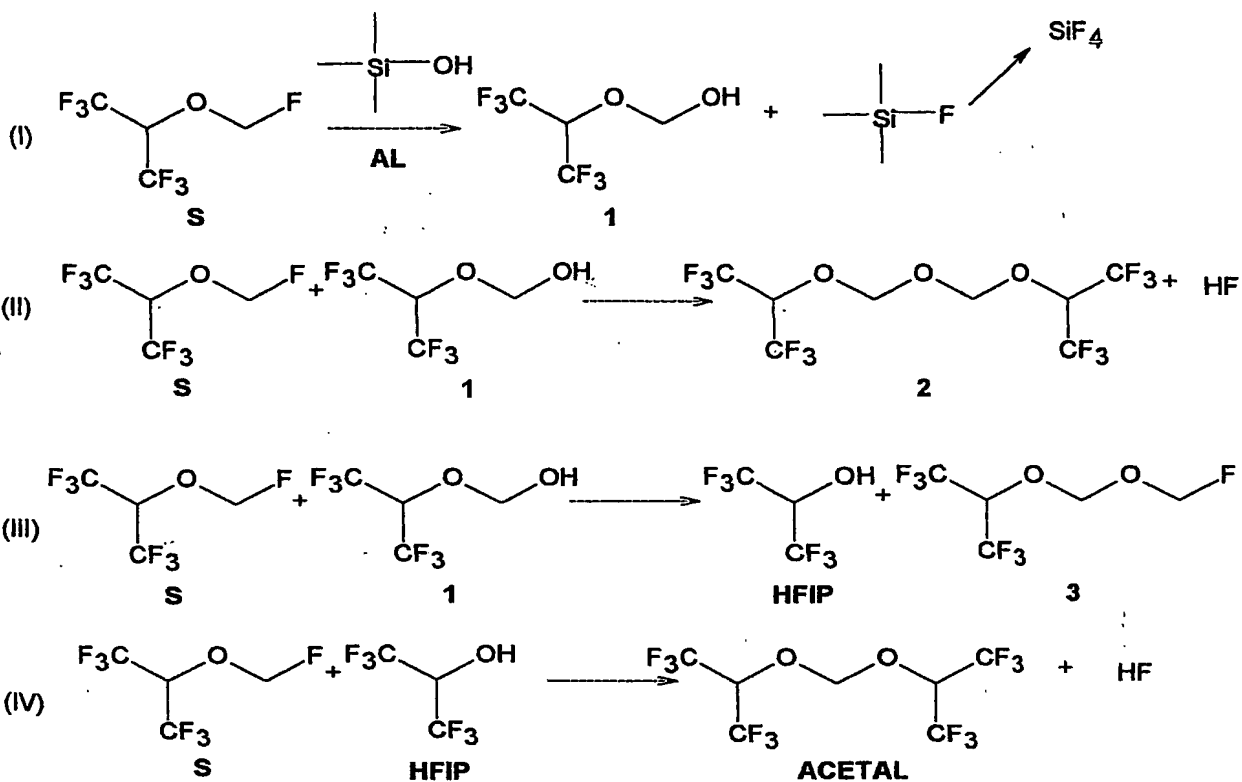


FIGURA 2

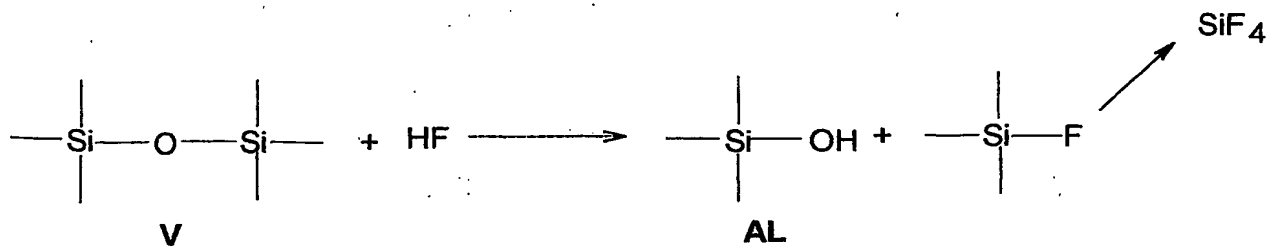
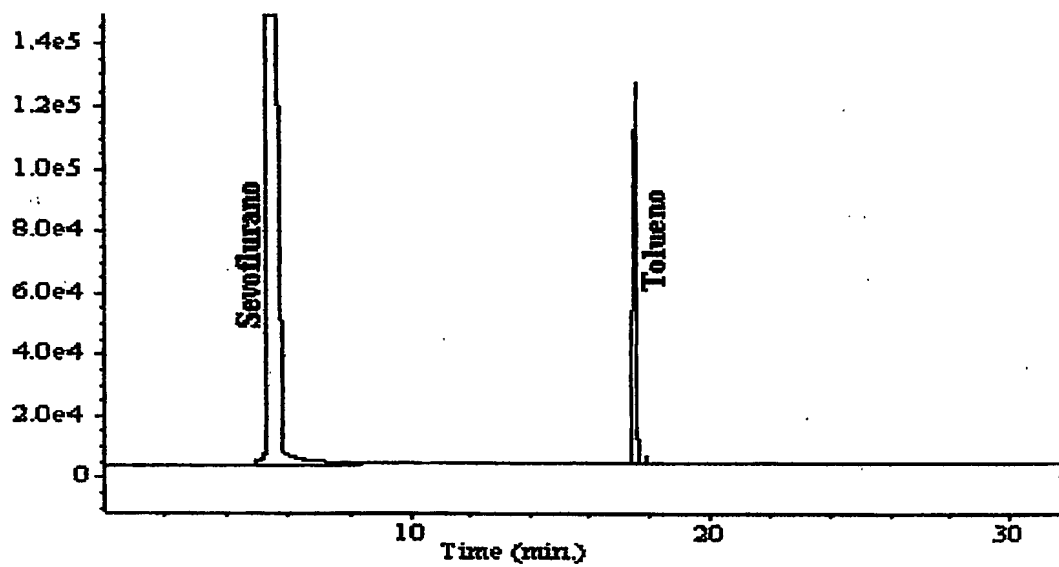
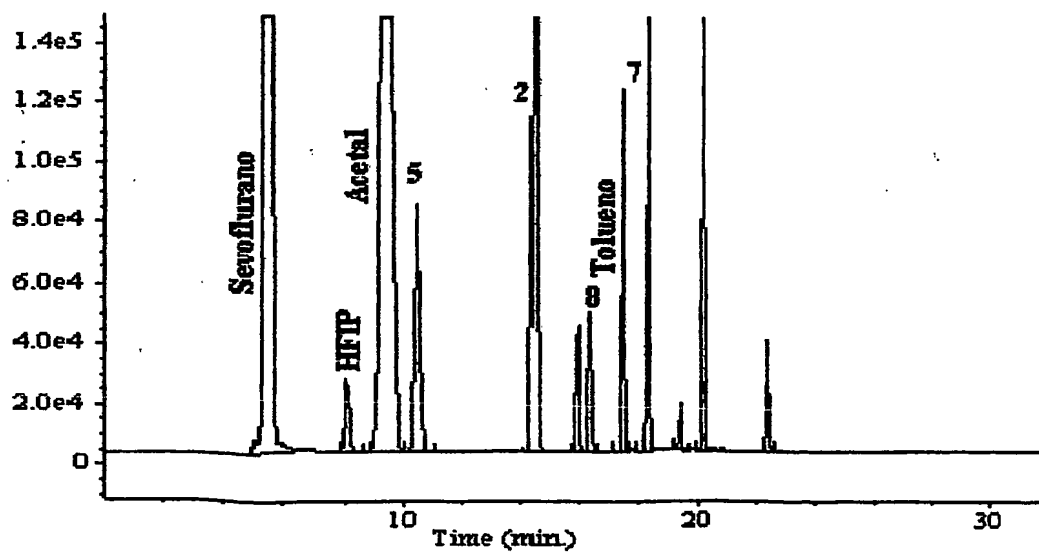


FIGURA 3



L3

FIGURA 4



44



FIGURA 6

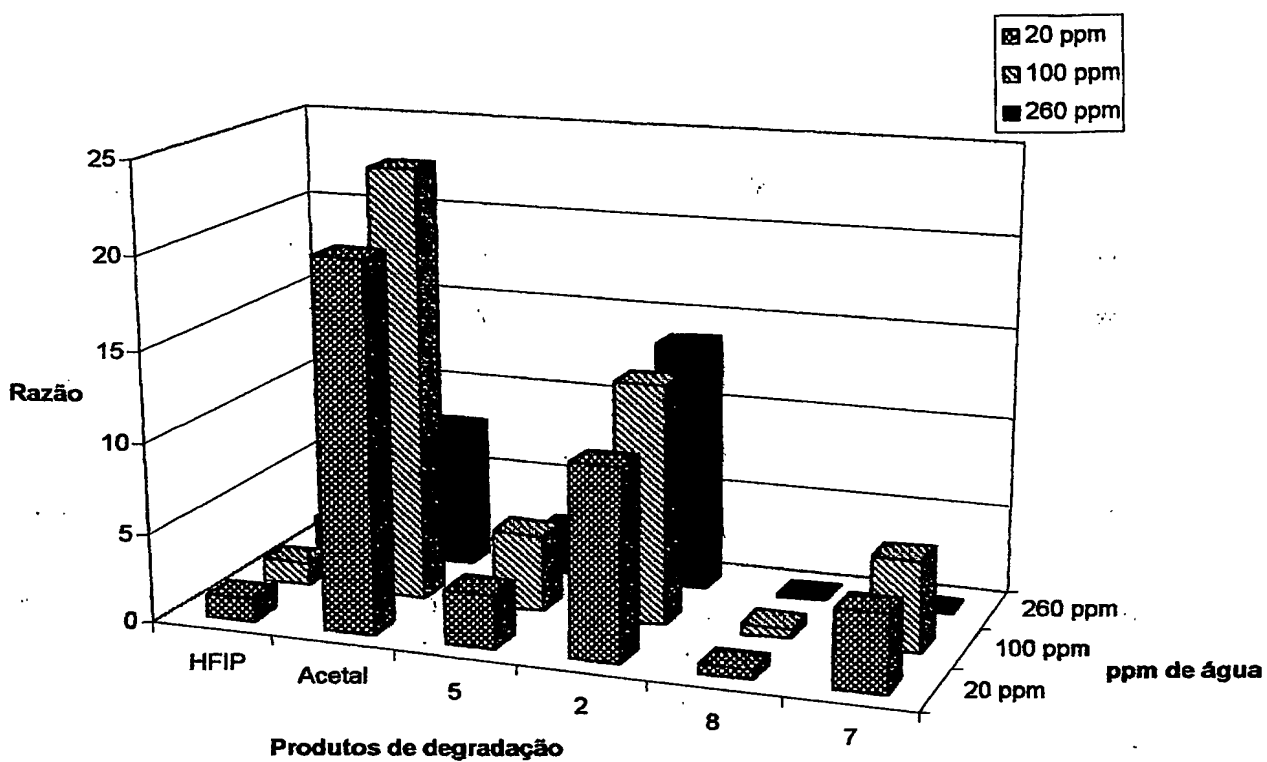


FIGURA 7

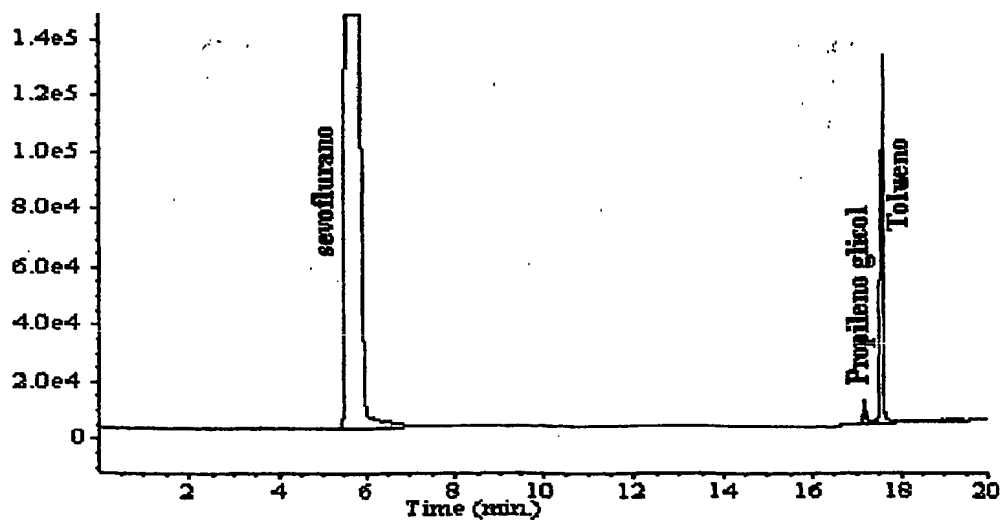


FIGURA 8

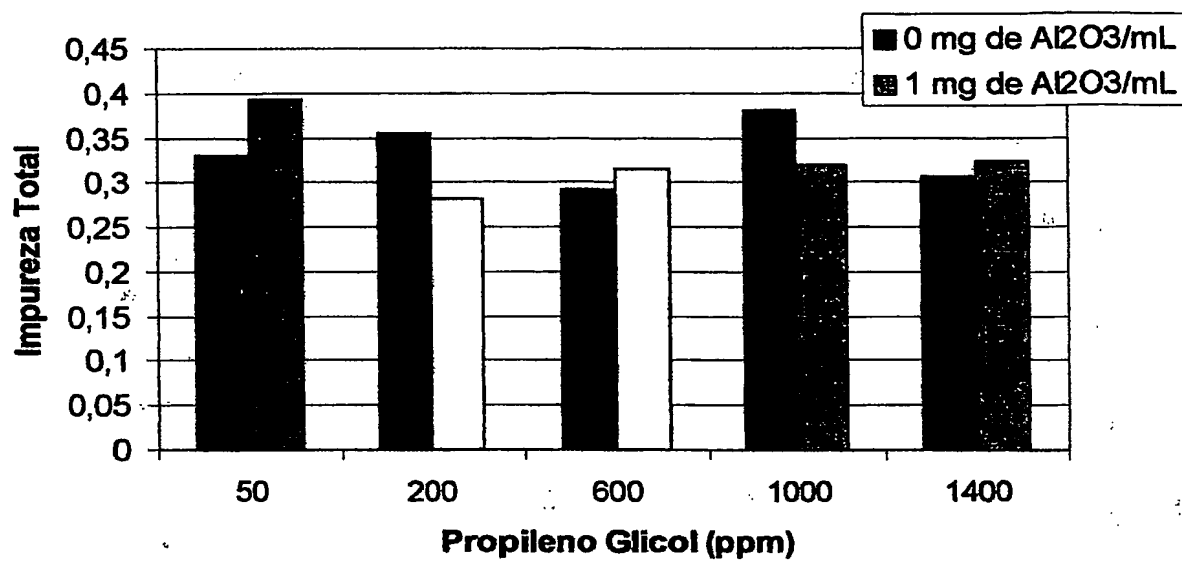


FIGURA 9

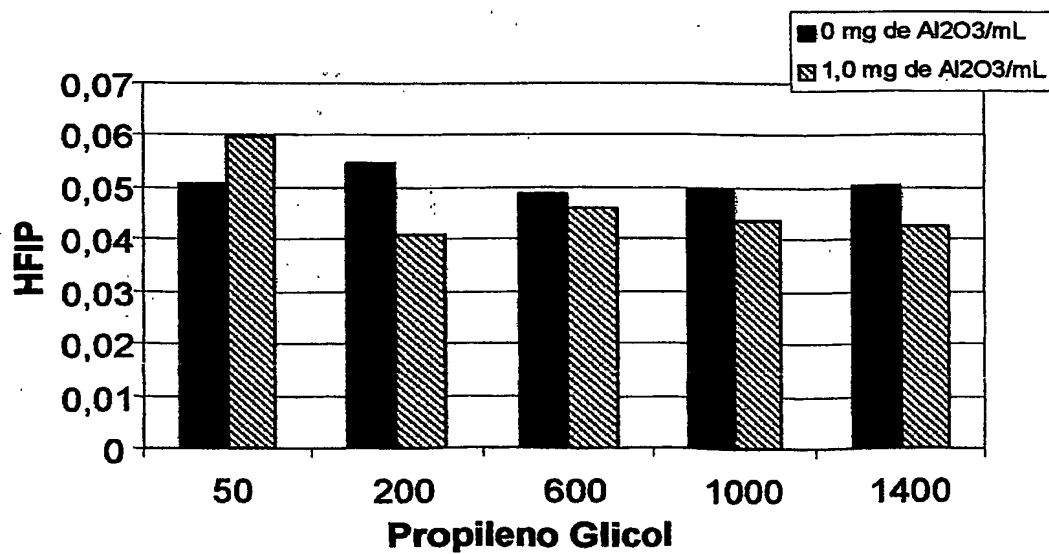


FIGURA 10

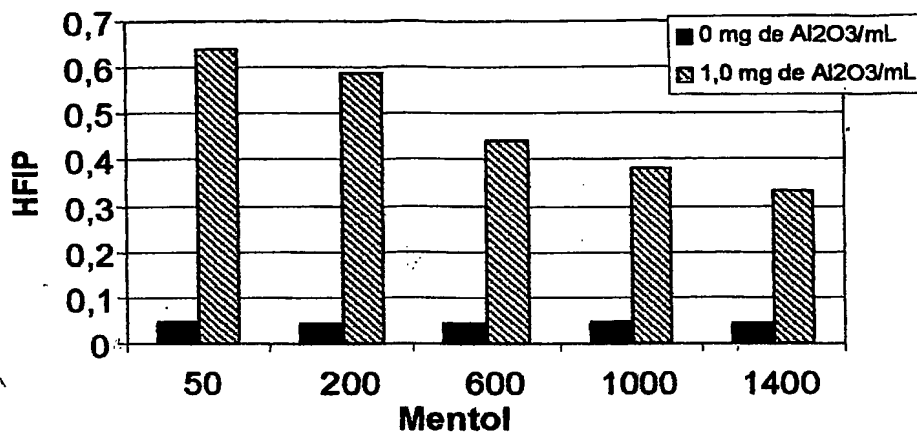


FIGURA 11

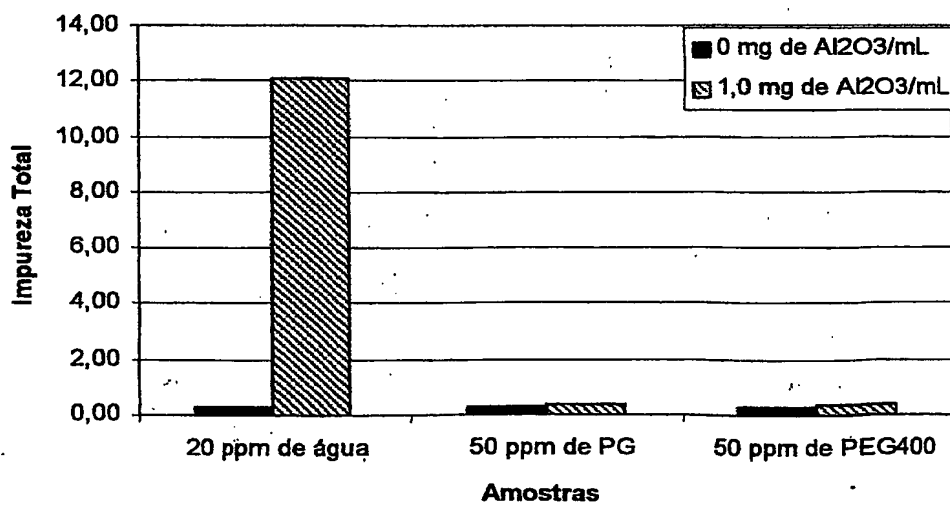
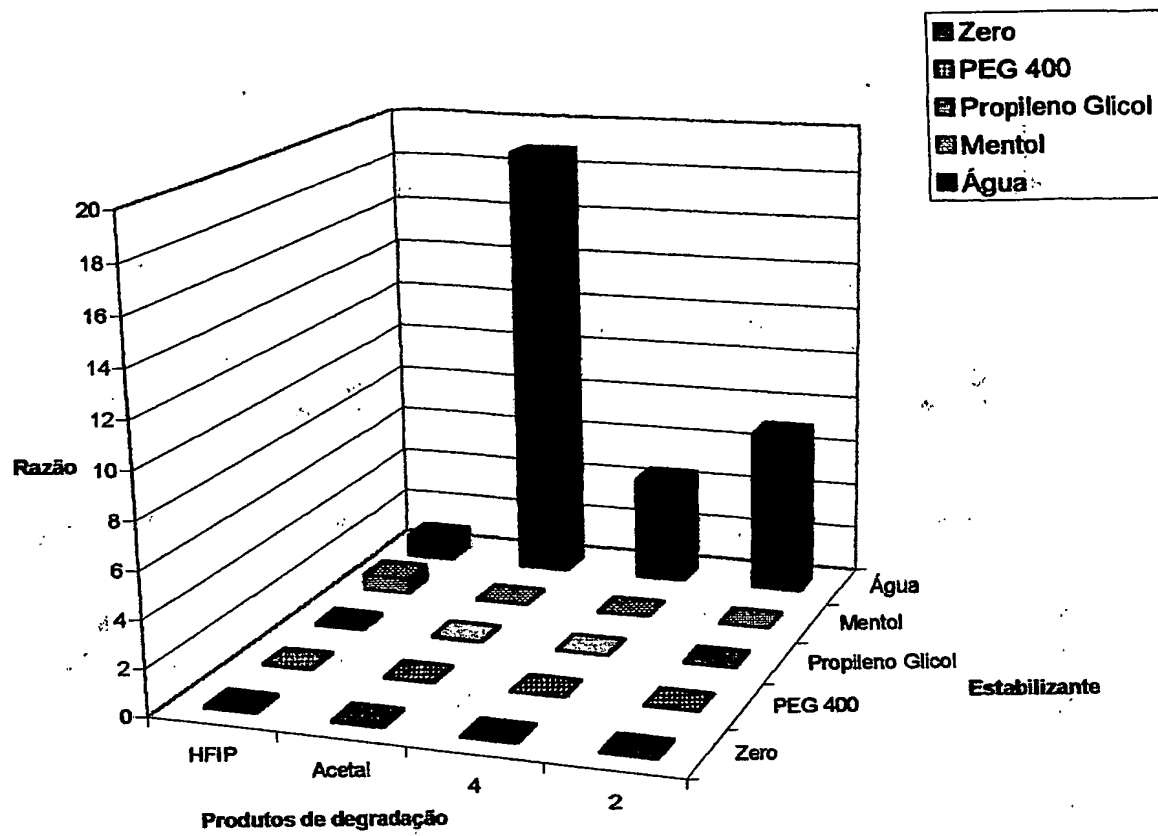


FIGURA 12



RESUMO

La

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTABILIZADA DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER
E MÉTODO PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE COMPOSTO FLÚOR-ÉTER.
USO DE AGENTE ESTABILIZANTE PARA INIBIR A DEGRADAÇÃO DE
5. COMPOSTO FLÚOR ÉTER.

10 A presente invenção tem como objetivo a estabilização de um composto flúor-éter contra a degradação proporcionada por ácidos de Lewis. Os estabilizantes empregados são selecionados dentre compostos farmacêuticos apropriados e são utilizados no preparo de composições farmacêuticas estabilizadas de um composto flúor-éter. São também descritos método de inibir a degradação de um composto flúor-éter e uso de agentes estabilizantes para inibir a degradação de um composto flúor-éter.